

PAT-NO: JP410059990A  
DOCUMENT- JP 10059990 A  
IDENTIFIER:  
TITLE: RADIOACTIVELY MARKED URIDINE DERIVATIVE AND MEDICINE  
CONTAINING THE SAME

PUBN-DATE: March 3, 1998

INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
KANBARA, HAJIME	
TANAKA, KATSUTOSHI	
YAMAGUCHI, TOSHIRO	

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
KK DAIICHI RAJIO ISOTOPE KENKYUSHO	N/A

APPL-NO: JP08231275

APPL-DATE: August 14, 1996

INT-CL C07F013/00 , A61K031/70 , A61K051/00 , C07F005/00 ,  
(IPC): C07F007/22 , C07B059/00

ABSTRACT:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject compound capable of accumulating to primary tumors and bone metastatic tumors at the same time and useful as an imaging agent for tumors, a tumor-therapeutic agent, a pain-emollient, etc., by marking a uridine 5'-phosphate derivative with a radioactive metal nucleus.

SOLUTION: This radioactively marked uridine derivative is a uridine 5'-phosphate derivative expressed by the formula [(n) is 1 or 2 integer] marked with a radioactive metal nucleus such as technetium (99mTc), rhenium (186Re, 188Re), tin (117Sn), samarium (153Sm), etc., capable of accumulating to primary tumors and bone metastatic tumors

Best Available Copy

at the same time and useful as medicines such as an imaging agent for tumors, a tumor-therapeutic agent, a pain-emollient, etc. The compound is obtained by dissolving a uridine 5'-phosphate derivative in a saline solution, adding ascorbic acid and stannous chloride dihydrate solution, then, adjusting the mixture to pH2 with hydrochloric acid and marking by adding sodium pertechnetate ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) solution and violently agitating the mixture.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-59990

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月3日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 F 13/00			C 0 7 F 13/00	Z
A 6 1 K 31/70	ADU		A 6 1 K 31/70	ADU
51/00			C 0 7 F 5/00	D
C 0 7 F 5/00			7/22	S
7/22		7419-4H	C 0 7 B 59/00	
審査請求 未請求 請求項の数 9 FD (全 6 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平8-231275

(22) 出願日 平成8年(1996) 8月14日

(71) 出願人 000149837

株式会社第一ラジオアイソトープ研究所  
東京都中央区京橋一丁目17番10号

(72) 発明者 神原 一

千葉県東金市求名16-94

(72) 発明者 田中 勝利

千葉県山武郡松尾町松尾50-7 1-A

(72) 発明者 山口 敏朗

東京都江戸川区南小岩3-29-5

(74) 代理人 弁理士 小野 信夫

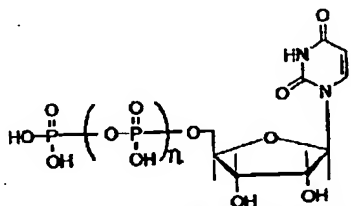
(54) 【発明の名称】 放射性標識ウリジン誘導体およびこれを含む医薬

(57) 【要約】

【課題】 原発腫瘍および骨転移腫瘍に同時に集積し、腫瘍のイメージングや治療などに有効な放射性化合物の提供。

【解決手段】 次の式

【化1】



で表されるウリジン5'リン酸誘導体をテクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ )、レニウム ( $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ )、スズ ( $^{117m}\text{Sn}$ )、サマリウム ( $^{153}\text{Sm}$ ) 等の放射性金属核種で標識してなる放射性化合物およびこれを含有するイメージング剤、腫瘍治療剤、疼痛緩和剤等の医薬並びに当該放射性化合物を調製するための組成物。

図面代用写真

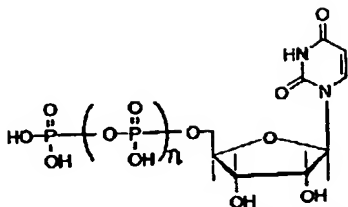


1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の式

【化1】



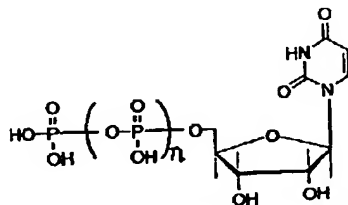
(式中、 $n$ は1または2の整数を示す)で表されるウリジン5'リン酸誘導体を放射性金属核種で標識してなる放射性標識ウリジン誘導体。

【請求項2】 ウリジン5'リン酸塩が、ウリジン5'二リン酸塩またはウリジン5'三リン酸塩である請求項1記載の放射性標識ウリジン誘導体。

【請求項3】 放射性金属核種が、テクネチウム( $^{99m}\text{Tc}$ )、レニウム( $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ )、スズ( $^{117m}\text{Sn}$ )またはサマリウム( $^{153}\text{Sm}$ )である請求項1記載の放射性標識ウリジン誘導体。

【請求項4】 次の式

【化2】



(式中、 $n$ は1または2の整数を示す)で表されるウリジン5'リン酸誘導体および放射性金属核種を還元するための還元剤を含む放射性標識ウリジン誘導体製造用組成物。

【請求項5】 ウリジン5'リン酸塩が、ウリジン5'二リン酸塩および/またはウリジン5'三リン酸塩であり、還元剤が、塩化第一スズまたはアスコルビン酸である請求項4記載の放射性標識ウリジン誘導体製造用組成物。

【請求項6】 請求項1記載の放射性標識ウリジン誘導体を含有する医薬。

【請求項7】 腫瘍のイメージング剤である請求項6記載の医薬。

【請求項8】 腫瘍治療剤である請求項6記載の医薬。

【請求項9】 骨転移腫瘍に起因する疼痛の軽減剤である請求項6記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は放射性標識ウリジン誘導体に関し、更に詳細には、核酸要求度の高い悪性腫瘍に対し、集積性を示す核酸部分と従来のリン酸やポリリン酸がもつ金属核種キレート能を併せ持つ化合物に、 $^{99m}\text{Tc}$ や $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{117m}\text{Sn}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 等の放

2

射性金属核種で標識して得られる放射性標識ウリジン誘導体およびこれを含有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】核医学における悪性腫瘍の画像診断には、SPECT (Single photon emission computed tomography) 製剤が使用されており、その例としては、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{99m}\text{Tc}$  (V)-DMSA、 $^{131}\text{I}$ -アドステロール、 $^{131}\text{I}$ -MIBG、 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI、 $^{111}\text{In}$ -オクトレオチド (Octreotide) などが知られている (核医学32:1125-1130, 1995)。また、PET (Positron emission computed tomography) 剤として、 $^{18}\text{F}$ -FDGなどが使用されつつある。

【0003】しかし、これら放射性医薬品は腫瘍部位に集積を示すもので、その大部分は原発腫瘍を反映するものであった。上記放射性医薬品のうち、 $^{201}\text{Tl}$ は骨・軟部組織の悪性腫瘍に集積することが知られており、骨転移腫瘍の診断に用いられることもあるが、核種のもつガンマ線エネルギーが比較的弱く、鮮明な画像を提供しにくいものであった。また、原発腫瘍のうち一部は、骨などへ転移し、骨転移腫瘍となるものがあり、この骨転移腫瘍は $^{99m}\text{Tc}$ 標識リン酸化合物である $^{99m}\text{Tc}$ -MDP (Methylene diphosphonate) などて画像化されている。しかし $^{99m}\text{Tc}$ -MDPは原発腫瘍に集積を示さず、原発腫瘍の画像化ができないものであった。

【0004】更に、かつて腫瘍が核酸に取り込まれる性質を利用し、 $^{18}\text{F}$ -5-FUR ( $^{18}\text{F}$ -5-Fluorouridine)、 $^{18}\text{F}$ -5-FU ( $^{18}\text{F}$ -5-Fluorouracil)、 $^{18}\text{F}$ -5-FdUR ( $^{18}\text{F}$ -5-Fluorodeoxyuridine) による腹水肝癌AH109A移植ラットの組織分布および腫瘍摂取の基礎検討や臨床試験が行われたが、肝、腎に集積してしまい、腹部癌の診断に向かないと判断された経緯もあった (「放射線医学大系 ポジトロンCT」、p269、中山書店発行)。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従って、原発腫瘍および骨転移腫瘍に同時に集積し、腫瘍のイメージングや治療などに有効な放射性標識ウリジン誘導体の提供が求められていた。

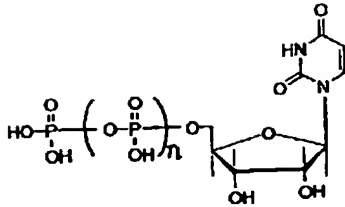
40 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、悪性腫瘍が増殖をする際に持つ核酸依存の性質に着目し、研究を進めた結果、核酸部分とリン酸部分を有する化合物は、原発腫瘍と骨転移腫瘍に同時に集積せしめることができると見出し、本発明を完成した。

【0007】すなわち本発明は、次の式

【化3】

3



(式中、 $n$ は1または2の整数を示す)で表されるウリジン5'リン酸誘導体を放射性金属核種で標識してなる放射性標識ウリジン誘導体およびこれを有効成分とするイメージング剤や疼痛軽減・治療剤等の医薬を提供するものである。

【0008】本発明の放射性標識ウリジン誘導体の出発原料となる、式(1)で表されるウリジン5'リン酸誘導体の例としては、ウリジンジホスフェート(UDP)やウリジントリホスフェート(UTP)が挙げられる。これらの化合物はいずれも公知であり、容易に入手できるものである。

【0009】このウリジン5'リン酸誘導体(1)を用いて、本発明の放射性標識ウリジン誘導体を調製するには、例えば、UDPやUTP等のウリジン5'リン酸誘導体(1)を水等の適当な溶媒に溶解し、これに放射性金属核種の還元剤(以下、「放射性金属還元剤」という)を加えた後、この溶液に、ジェネレーター等から必要な放射強度の放射性金属核種溶液を加えれば良い。この調製に当っては、放射性金属核種溶液の標識率の向上を図るため、pHを酸性に調製することが好ましい。

【0010】放射性標識ウリジン誘導体の調製に当って利用することのできる放射性金属核種としては、テクネチウム( $^{99m}\text{Tc}$ )、レニウム( $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ )、スズ( $^{117m}\text{Sn}$ )、サマリウム( $^{153}\text{Sm}$ )等が挙げられる。また、放射性金属還元剤としては、例えば、塩化第一スズやアスコルビン酸等が挙げられる。

【0011】本発明の放射性標識ウリジン誘導体は、上記のようにウリジン5'リン酸誘導体(1)と放射性金属還元剤の混合溶液に、放射性金属核種溶液を加え、製造後直ぐに使用しても良いが、前記のウリジン5'リン酸誘導体(1)と放射性金属還元剤混合溶液を一旦凍結乾燥させ、用時調製用の放射性標識ウリジン誘導体製造用組成物(以下、「用時調製キット」という)とし、使用時に必要量の放射性金属核種を加えて製造することもできる。

【0012】この用時調製キットは、キレートが可能とするのに十分な量のウリジン5'リン酸誘導体(1)と放射性金属還元剤を一定量混合しておき、これを凍結乾燥することにより調製され、放射性金属核種での標識後の還元性を保つため、チオ硫酸ナトリウム塩、アスコルビン酸あるいはそのナトリウム塩、カリウム塩等の一定量配合することが好ましく、また、他の任意成分として、賦形剤、緩衝剤等を配合することもできる。

【0013】このようにして得られる用時調製キットを

4

利用することにより、放射性金属核種源を用い、どこでも簡単に、原発腫瘍および骨転移腫瘍の同時イメージング診断や治療等に使用できる本発明放射性標識ウリジン誘導体を得ることができる。

【0014】

【作用】本発明の放射性標識ウリジン誘導体は、2つのリン酸からなるジリン酸や、それ以上からなるポリリン酸部分が $^{99m}\text{Tc}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{117m}\text{Sn}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ のような放射性金属核種に対し非常に強いキレート能を有するという性質と、ピリミジンやアリン骨格のような核酸部分が腫瘍部分に取り込まれやすいという性質を利用するものである。

【0015】従って、本発明の放射性標識ウリジン誘導体は、 $^{99m}\text{Tc}$ -MDPと非常に類似した生体内挙動を示し、骨転移腫瘍のような骨病変を検出できる一方で、 $^{99m}\text{Tc}$ -MDPでは画像化できなかった原発腫瘍部分も画像化でき、悪性腫瘍および骨転移腫瘍を同時に画像診断できるものである。

【0016】

【実施例】次に実施例を挙げ、さらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に何ら制約されるものではない。

【0017】実施例 1

テクネチウム標識ウリジン誘導体の調製方法(1):生理食塩液 3.0mlにUDP 80mgを添加し、攪拌子を用いて攪拌し溶解した。この溶液にアスコルビン酸 0.85mgと塩化第一スズ・2水和物溶液(15mg/ml:0.1N HCl) 50 $\mu$ lを添加した後、3N塩酸を利用してpH2とした。得られた溶液に生理食塩液を加え、全量を5.0mlとしてテクネチウム用組成物溶液を得た。このうち1.0mlをとり、過テクネチウム酸ナトリウム( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ )溶液 1.0mlを添加後、激しく攪拌して標識を行い、 $^{99m}\text{Tc}$ -UDPを得た。

【0018】実施例 2

テクネチウム標識ウリジン誘導体の調製方法(2):実施例1において、UDPに代えてUTPを用い、アスコルビン酸の量を0.21mgに代える以外は当該実施例と同様にして $^{99m}\text{Tc}$ -UTPを得た。

【0019】実施例 3

放射性標識ウリジン誘導体調製用キットの製造方法:注射用水 3.0mlにUDP 80mgおよびアスコルビン酸 0.85mgを添加し、攪拌子を用いて攪拌し溶解した。この溶液に塩化第一スズ・2水和物溶液(15mg/ml:0.1N HCl) 50 $\mu$ l添加した後、3N塩酸を利用してpH2とした。得られた溶液に注射用水を加え、全量を5.0mlとした。この溶液1.0mlずつを5ml容バイアルに分注し、凍結乾燥を行い、放射性標識ウリジン誘導体調製用キットを凍結乾燥品として得た。

## 【0020】実施例 4.

テクネチウム標識ウリジン誘導体の調製方法(3): 実施例3で得られた放射性標識ウリジン誘導体調製用キットの凍結乾燥品に、過テクネチウム酸ナトリウム( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) 2.0mlを添加後、攪拌し、 $^{99m}\text{Tc-UDP}$ を得た。

## 【0021】実施例 5

テクネチウム標識ウリジン誘導体の放射化学的純度試験:

## [試験方法]

薄層クロマトグラフィー(TLC)による放射化学的純度試験

放射性医薬品基準の医薬品各条「メチレンジホスホン酸テクネチウム( $\text{Tc-}^{99m}$ )注射液[MDP]」に従い、薄層板としてメルク社製TLCプレート(シリカゲル60F254)を、展開溶媒として2-ブタノールを使用し、実施例1および実施例2で得た $^{99m}\text{Tc}$ 標識剤のT \*

\*LC試験を行った。

【0022】このTLC試験では、目的物である $^{99m}\text{Tc-UDP}$ あるいは $^{99m}\text{Tc-UTP}$ は、原点に留まった。これに対して、非結合の過テクネチウム酸ナトリウムは、 $R_f 1.0$ に展開された。したがって、 $\text{Tc-}^{99m}$ 標識剤の放射化学的純度は次式から求められる。

## 【0023】

放射化学的純度(%) =  $(A_1/A_2) \times 100$

$A_1$ : 原点付近のピークの放射能量

10  $A_2$ : 薄層板の総放射能量

【0024】[結果]上記式により求めた、実施例1の $^{99m}\text{Tc-UDP}$ および実施例2の $^{99m}\text{Tc-UTP}$ の放射化学的純度は、表1の通りであり、極めて高いものであった。

## 【0025】

## 【表1】

経過時間	放射化学的純度(%)	
	$^{99m}\text{Tc-UDP}$	$^{99m}\text{Tc-UTP}$
標識直後	99.1	98.9
6時間後	98.3	98.7
24時間後	98.2	99.2

## 【0026】実施例 5

モデル動物の腫瘍イメージング:

(1) 家兎の大腿骨近傍の筋肉内に癌細胞VX-2移植を施し、十分に癌細胞を成長させた。この家兎に、実施例1で得た $^{99m}\text{Tc-UDP}$ を55.5MBq/400 $\mu$ l投与し、2時間後ガンマカメラにてイメージングを行った。その結果、 $^{99m}\text{Tc-UDP}$ は移植部分の腫瘍のほか、正常部の骨、腎臓にも集積していることが画像により確認された(図1)。

【0027】(2) 一方、比較として、上記の様に癌細胞VX-2移植を施し、十分に癌細胞を成長させた家兎に、公知の骨イメージング剤である $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 注射液を55.5MBq/400 $\mu$ l投与した。投与1時間および2時間後のイメージングを行ったところ、腫瘍に集積はみられなかった(図2)。

【0028】 $^{99m}\text{Tc}$ の減衰を待ち、2日後同個体に $^{99m}\text{Tc-UDP}$ を55.5MBq/400 $\mu$ l投与した。 ※

※投与1時間および2時間後のイメージングを行ったところ、いずれの時間においても骨イメージング剤では集積がみられなかった移植部分の腫瘍に対し、 $^{99m}\text{Tc-UDP}$ が集積していることが確認された(図3)。このことから、 $^{99m}\text{Tc-UDP}$ は従来使用されている $^{99m}\text{Tc-MDP}$ と比べ、原腫瘍と骨転移腫瘍の両者をイメージングできるものであることが明らかとなった。

## 【0029】実施例 6

正常ラットの体内分布: 正常ラット8匹に、 $^{99m}\text{Tc-UDP}$ をそれぞれ2.46MBq/200 $\mu$ lずつ投与し、1時間、2時間後の体内分布を調べた。体内分布は、正常動物における主な集積部位が、骨、腎臓であることを確認済みであったため、これらの部位と肝臓、血液を採取し、測定した。比較としては、 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ を用いた。この結果を表2および表3に示す。

## 【0030】

## 【表2】

	$^{99m}\text{Tc-UDP}$		$^{99m}\text{Tc-MDP}$	
	1時間	2時間	1時間	2時間
血液	0.3047	0.2215	0.0901	0.0526
ケイ骨	3.5095	3.5457	3.9188	3.5764
肝臓	0.1494	0.0948	0.0285	0.0215
腎臓	2.4746	2.8058	0.4348	0.3796

(表中の数字は、%ドーズ/gを示す)

★50★【0031】

【表3】

		$^{99m}\text{Tc-UDP}$	$^{99m}\text{Tc-MDP}$
1時間	%ドーズ(ケイ骨)	3.5095	3.9188
	%ドーズ/g(血液)	0.3047	0.0901
	ケイ骨/血液	11.519	43.507
2時間	%ドーズ(ケイ骨)	3.5457	3.5764
	%ドーズ/g(血液)	0.2215	0.0526
	ケイ骨/血液	16.008	68.027

【0032】この結果から明らかなように、本発明放射性標識ウリジン誘導体である $^{99m}\text{Tc-UDP}$ の骨集積は、骨イメージング剤である $^{99m}\text{Tc-MDP}$ と類似した挙動を示すことが確認された。

【0033】

【発明の効果】本発明の放射性標識ウリジン誘導体は、原発腫瘍および骨転移腫瘍の同時イメージングが可能となるほか、従来の骨イメージング剤と同様、正常骨への若干の集積を有するため、患者の輪郭が鮮明となり、体内の原発腫瘍の位置を把握するのに都合が良い点などから、優れたイメージング画像が提供できるものである。

【0034】また、本発明の放射性標識ウリジン誘導体は、原発腫瘍および骨転移腫瘍に同時に集積するため、適切な放射性核種を選択、利用することにより、腫瘍のみを選択的に破壊する腫瘍治療剤としても有用なもので\*

\*ある。更に、放射性標識ウリジン誘導体は、骨転移腫瘍に集積するため、これに伴って発生する疼痛を和らげる疼痛の軽減剤としても利用可能である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 癌細胞VX-2を移植された家兎の本発明放射性標識ウリジン誘導体( $^{99m}\text{Tc-UDP}$ )による投与2時間後のイメージングの結果を示す写真。

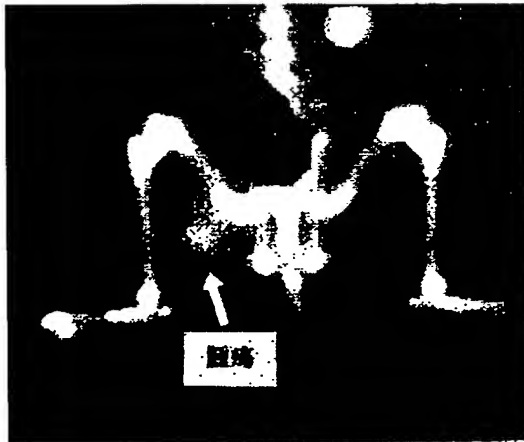
【図2】 癌細胞VX-2を移植された家兎の比較化合物( $^{99m}\text{Tc-MDP}$ )による投与2時間後のイメージングの結果を示す写真。

【図3】 図2の家兎について、再度本発明放射性標識ウリジン誘導体( $^{99m}\text{Tc-UDP}$ )を投与してから2時間後のイメージング結果を示す写真。

以上

【図1】

図面代用写真



【図2】

図面代用写真



【図3】

図面代用写真



フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

// C07B 59/00

C07M 5:00

識別記号

庁内整理番号

FI

A61K 49/02

技術表示箇所

A



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**